

# Hormonoterapia Neoadyuvante como tratamiento previo a la Prostatectomía Radical

## Hormonotherapy Neoadjuvant previous treatment of the prostatectomy radical

Drs. José Arias Delgado \* Angel Huamán \*\*



### RESUMEN

El efecto de la hormonoterapia antes de la prostatectomía radical está siendo estudiado en la actualidad, ya que el subestadiaje ha llegado a ser considerado entre un 40 - 50% en los casos de cáncer de próstata localizado, encontrándose los estadios histopatológicos más avanzados en el espécimen quirúrgico.

Nosotros queremos presentar nuestra experiencia en el manejo de 13 pacientes con estadios clínicos B2 (6 casos) y C (7 casos), desde diciembre 91 hasta diciembre 95, quienes fueron tratados con Acetato de Ciproterona 200 mg/día por 6-8 semanas, previa a la prostatectomía radical.

Logramos reducir los márgenes quirúrgicos positivos de enfermedad de los reportes internacionales de 38.5% - 52% sin tratamiento hasta un 15.38% con tratamiento previo. Asimismo, disminución del PSA de una media de 20.8 ng/ml pre-tratamiento hasta una media 1.6 ng/ml post tratamiento; y de un volumen de próstata medido por Eco Abdominal de 70.6 cm<sup>3</sup> a 34.59 cm<sup>3</sup>, es decir, una disminución de un 49%.

El impacto en la sobrevida de estos pacientes está por ser evaluado, pero la facilidad en el acto quirúrgico es reconocida.

El Acetato de Ciproterona como monoterapia es comparable a otros esquemas más caros de hormonoterapia neoadyuvante.

*Palabras claves: Hormonoterapia, Ca. Próstata prostatectomía.*

### INTRODUCCION

El cáncer de próstata es el 2do. cáncer más frecuente en el Perú y el 1ro. en USA y Europa. Es conocido el entusiasmo por la prostatectomía radical en estadios localizados de cáncer de próstata. Pero en nuestro país la gran mayoría de casos son clínicamente avanzados, de allí que los estadios más tempranos que veamos sean los B o C que pueden beneficiarse de una cirugía curativa como la prostatectomía radical, sin embargo, los porcentajes de subestadiajes de los especímenes quirúrgicos llegan a 40-50% (1).

Es por ese motivo y por los reportes preliminares de W. Fair (2) en el Memorial Sloan - Kettering Cancer Center usando DES 3 mgs/día reportado en agosto 91, que nos ani-

### SUMMARY

The effects of hormonotherapy before radical prostatectomy is being studied today. Since sub-stage had been considered at 40% - 50% in located prostate cancer, advanced histologic stages at surgical specimens, were found.

We want to show our experience in the management of 13 patients with prostate cancer at B2 (6 cases), and at C (7 cases) clinical stages; this study was made since december, 1991 to december, 1995. All of them were treated with 200 mg daily cyproterone acetate, 6 - 8 weeks, before radical prostatectomy.

We reduced the surgical positive margins of disease of international reports from 38.5% - 52% without treatment, until 15.38% with previous treatment. Likewise, we found a decrease of Prostate Specific Antigen (PSA), from a media of 20.8 ng/mL pre-treatment, until a media of 1.6 ng/mL after treatment, and a prostate volume measured by abdominal echography of 70.6 cm<sup>3</sup> to 34.59 cm<sup>3</sup> (i.e., a decrease in 49%).

The impact of survival in these patients remind to be evaluated, but the factibility of surgery is well recognized.

Cyproterone acetate as monotherapy is comparable with more expansive therapy schedules of concomitant hormonal therapy.

*Key words: Hormonotherapy, prostate cancer, prostatectomy.*

mamos a realizar el presente trabajo con la droga que contamos en la Seguridad Social, el Acetato de Ciproterona, un antiandrógeno no esteroideo de menores efectos colaterales que el DES y que ha sido usado incluso como monoterapia.

Puede ser discutido el uso de cirugía en estadios C de la enfermedad ya que tradicionalmente se ha usado radioterapia externa (3-4); pero la sobrevida libre de enfermedad en estadio C de CaP para los 5, 10 y 15 años son 59%, 39% y 27%, respectivamente (5,6,7) para este tratamiento.

La radioterapia intersticial para estadio C tiene aún peores resultados; con tasas de sobrevida libres de enfermedad para 5 y 10 años de 49% y 18% respectivamente (8-9).

Los reportes para complicaciones para radioterapia varían considerablemente, así, Bagshaw y col. reportaron

\* Médicos del Servicio de Urología  
Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Chiclayo - Perú

persistencia (> 2 años de duración) de complicaciones urológicas, intestinales y de disfunción de erección de 7.2%, 2.4% y 50%, respectivamente.

Es por ese motivo, el surgimiento de combinar tratamiento hormonal con cirugía. La terapia citoreductiva neoadyuvante usada en otros tipos de cáncer han dado buenos resultados a corto plazo (<sup>10</sup>).

Presentaremos el impacto en los márgenes quirúrgicos de nuestros pacientes, la  $\rightarrow$  del PSA y volumen quirúrgico de las piezas; lo cual facilita la cirugía y está por definir si tiene beneficios en la sobrevida.

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 13 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en el Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo de Chiclayo, de diciembre 91 hasta diciembre 95.

Los estadíos clínicos incluidos en el trabajo fueron el B2 y C de la clasificación modificada de Whitmore y Jewett.

La media de la edad fue de 66 años con una variación de 61 a 70 años.

El diagnóstico clínico se realizó por tacto rectal, PSA (los primeros dos casos realizados en forma particular pues contamos con PSA en el Hospital a partir de mayo 92), Fosfatasa Alcalina, Ecografía Abdominal y luego transrectal a partir de 1992. Gamagrafía Osea cuando el PSA era mayor de 10 ng/ml y TAC pelviana, para descartar presencia de ganglios. La confirmación histopatológica fue por biopsia transrectal al inicio informada en la clasificación de Mostofi y a partir de 1993 con la de Gleason, habiéndose reclasificado los primeros casos.

Una vez iniciado este protocolo y a partir de diciembre 92 ante un PSA > 30 mg/lm y un Gleason  $\geq$  7; un adenocarcinoma mediano o pobremente diferenciado, realizamos linfadenectomía laparoscópica previa a la cirugía radical de próstata. 2 pacientes con B2 y pobremente diferenciados tuvieron ganglios positivos, siendo no considerados en este trabajo.

La hormonoterapia se realizó con Acetato de Ciprotterona (<sup>12</sup>), Androcur a 200 mg/día, 2 tab. cada 12 horas por un período de 6 - 8 semanas previa a la linfadenectomía laparoscópica o a la prostatectomía radical.

Se midieron las variaciones de PSA (método RIA), volumen prostático (por Eco), pre y post tratamiento, así como la positividad de márgenes quirúrgicos en las piezas post prostatectomía radical. El seguimiento actual es de 1 mes a 4 años a diciembre 95.

## RESULTADOS

De los 13 pacientes tratados, 6 fueron clasificados como estadío clínico B2 y 7 como estadío C. El impacto en la disminución de PSA fue de 8.3 ng/ml - 44 ng/ml (media

20.8 mg/ml) pre tratamiento hormonal a < 0.2 mg - 3.0 mg/ml (media 1.6) post tratamiento, es decir, después de 6 a 8 semanas de hormonoterapia con Acetato de Ciprotterona.

La disminución del volumen prostático fue identificada tanto subjetivamente por un tacto rectal del mismo investigador, así como por Ecografía prostática transabdominal, de un valor promedio de 70.6 cm<sup>3</sup> a 34.59 cm<sup>3</sup> representando una disminución de un 49% del volumen, lo cual facilitó la cirugía.

El estudio patológico de los especímenes demostraron los efectos de la privación hormonal en todas las piezas quirúrgicas, tales como atrofia y degeneración de las glándulas tumorales, fibroesclerosis del sitio del tumor, vacuolización de las glándulas epiteliales e infiltración de células inflamatorias.

Los niveles internacionales de márgenes positivos post quirúrgicos sin tratamiento para estos estadíos varían de 39%-52% y nosotros sólo tenemos 2 casos (15.38%) de márgenes positivos post tratamiento. Cuadro 1, no tenemos controles propios por el escaso número de pacientes en estos estadíos.

**CUADRO 1**  
**IMPACTO EN MARGENES QUIRURGICOS**

REFERENCIA	CONTROLES	TERAPIA NEOADYUVANTE
WITJIS 94	119 (39 %)	156 (12 %)
FAIR 94	72 (52 %)	69 (26 %)
LABIE 93	65 (38.5%)	77 (13 %)
ARIAS 95		13 (15.3%)

No hubo efectos colaterales en los pacientes que tomaron el Acetato de Ciprotterona y sólo 3 refirieron disminución de la libido.

En los pacientes que se realizó linfadenectomía laparoscópica y los ganglios fueron negativos, 6 casos, se realizó prostatectomía radical una semana después.

Los otros 7 pacientes tuvieron prostatectomía radical una vez completado 6-8 semanas de hormonoterapia. 77% tiene disfunción eréctil y ninguno es incontinente, salvo una leve incontinencia de stress en un paciente pero que no representa molestia para él.

En el seguimiento todos están libres de enfermedad y sus niveles de PSA se mantienen. Los catalogados como estadío C post quirúrgicos fueron 4 casos (pues 3 tuvieron regresión a estadío B, es decir, bajaron de estadiaje), de estos 4 casos a 3 se les realizó orquiectomía más antianandrógeno y en un caso que se negó a la orquiectomía se continuó sólo con Acetato de Ciprotterona como monoterapia.

## DISCUSION

En los últimos años, el entusiasmo por la prostatectomía radical como tratamiento definitivo del cáncer de prós-

tata clínicamente localizado, se ha incrementado, a pesar de algunas controversias, principalmente por 2 hechos: el primero, que hay un incremento de la evidencia de que la radioterapia raramente esteriliza la próstata. Kabalin y col. demostraron persistencia de cáncer en 93% (25 de 27) de los pacientes biopsiados después de como mínimo de 18 meses de radioterapia definitiva (11); segundo, el trabajo de Walsh y col. ha demostrado que la prostatectomía puede ser realizada con muy baja mortalidad y una morbilidad aceptable (12).

Parte de la explicación para usar terapia neoadyuvante antiandrogénica está basada en la observación que en muchos casos, el cáncer es una enfermedad sistémica. Desde el reporte de Huggins and Hodges (13) en 1941, es bien conocido que las células normales y así como las células glandulares cancerosas son influidas por la deprivación androgénica.

Es aceptado por datos clínicos (14) que la invasividad del cáncer de próstata, su grado histológico y su penetración extracapsular, linfática y ósea es proporcional al volumen de cáncer. El impacto en los márgenes negativos en la cirugía está relacionado a un pronóstico más favorable y en cambio márgenes positivos, indican riesgo de recurrencia de cáncer (15); así a 5 años 1-2% de los cánceres localizados tienen metástasis, comparado con un 30% de márgenes positivos o compromiso V. seminal (15).

El bajar de estadiaje como en 3 casos de estadio C de nuestro trabajo, confirma la aparente regresión por la hormonoterapia en el volumen al eliminar la masa de células tumorales hormonosensibles, y permitiendo una cirugía más fácil con menos pérdidas sanguíneas, así como remover con la cirugía las células tumorales posiblemente hormonosensibles e intentar conservar los paquetes vasculonerviosos para preservar la potencia y evitar la incontinencia.

La disminución del PSA y sus valores posteriores a la cirugía nos permitirán sospechar de enfermedad activa o de recurrencia, lo cual no ha sucedido en nuestro pequeño número de casos, aunque nuestro seguimiento es corto.

El Acetato de Ciproterona Androcur, un antiandrógeno no esteroideo, ampliamente usado en la Seguridad Social ya que se encuentra en el petitorio farmacológico y cuyo efecto ha sido comprobado en estadios avanzados D1 o D2 permitiendo un bloqueo androgénico total (Orquiectomía + Androcur) y con sobrevidas para estos estadios comparables e incluso por encima que otros esquemas (reporte por publicar) ha sido usado como monoterapia, como terapia neoadyuvante teniendo resultados comparables que otros esquemas más caros de bloqueo androgénico previo a la cirugía. El impacto en la sobrevida está aún por definirse con trabajos randomizados a doble ciego.

Correspondencia:

Dr. José Arias Delgado  
Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo  
Chiclayo - Perú

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) **Fernand Labrie, André Dupon and col:** Downstaging of localized prostate cancer by neoadjuvant therapy with flutamide and luproin: the first controlled and randomized trial. Clin. Invest. Med. Vol 16:6 pp. 449-509.
- 2) **William R. Fair, MD and Warren D.W. Heston, PhD** Is combined modality therapy appropriate for apparently localized carcinoma of the prostate? The urologic clinics of North America 18:3 August 1991.
- 3) **Danesghari R., Crawford. ED:** Cancer of the prostate. Hos. Physician 28: 13-27, 1992.
- 4) **Fallon B., Williams RD:** Current options in the management of clinical stage C prostatic carcinoma. Urol Clin North Am. 17: 853-66, 1990.
- 5) **Zagars CK., von Eschenbach Ac., Johnson DE, Oswald MJ:** Stage C Adenocarcinoma of the prostate. An analysis of 551 patients treated with external beam radiation. Cancer 60: 1489-99, 1987.
- 6) **Bagshaw MA., Ray GR, Cox RS:** Selecting initial therapy for prostate cancer. Radiation therapy perspective Cancer 60: 521-5, 1987.
- 7) **Bagshaw MA., Ray GR, Cox RS:** Status for radiation treatment of prostate cancer at Stanford University, NCI Monogr 7: 47-60, 1988.
- 8) **Whitmore WF Jr. Hilaris B., Sogani P., et al:** Interstitial radiation using I-125 seeds. Prostate cancer Part B: Imaging techniques radiotherapy, chemotherapy and management issues. Prog. Clin. Biol. Res. 243 B: 177-95, 1987.
- 9) **Kuban DA, El-Mahdi Am. Schell Hammer Pf:** I-125 Interstitial implantation for prostate cancer. What have we learned 10 years later? Cancer 63: 2415-20, 1989.
- 10) **Hormonal Downstaging.** Abstracts for the American Urological Association 87th Annual Meetin, Washington DC, May 10-14, 1992 J. Urol 147: 246A - 7A, 1992.
- 11) **Kabalin JN, Hodge K H. Mc Neal JE, et al.** L Identification of residual cancer in the prostate following radiation therapy: role of transrectal ultrasound guided biopsig and PSA. J. Urol 142: 326-31, 1989.
- 12) **Steinberg CD, Walsh PC:** Radical prostatectomy. Expanding role in the management of patients with adenocarcinoma of the prostate. Probl Urol 4: 408-19, 1990.
- 13) **Huggins C., Hodges CV:** Studies on prostatic cancer I: the effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res. 1: 293-7, 1941.
- 14) **Mc Neal JE, Villers AA. Redwine EA, Freiha Stamey TAA:** Histologic differentiation cancer volume and pelvic lymph node metastasis in adenocarcinoma of the prostate. Cancer 66: 1225-33, 1990.
- 15) **Brendler CB, Walsh PC:** The role of radical prostatectomy in the treatment of prostate cancer. CA Cancer J Clin 42: 212-22, 1992.